

**Über die Verwertung parenteral
zugeführter Fettemulsionen und
ihre Beeinflussung durch Heparin**

Helmut Drescher



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555215_0010

AUS DER
MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. med. W. Seitz

**Über die Verwertung parenteral
zugeführter Fettemulsionen und ihre
Beeinflussung durch Heparin**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Helmut Drescher
aus Nürnberg

München
1959



5349/60

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Privatdozent Dr. N. ZÖLLNER
Mitberichterstatter:	Professor Dr. W. SEITZ
Dekan:	Professor Dr. H. SCHWIEGK

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Dezember 1959

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	5
Untersuchungsmethode	9
Herstellung der Fettemulsion	9
Injektion der Fettemulsion	9
Aufbereitung der Organe	10
Fraktionierung des Gesamtfettextraktes	11
Aufarbeitung des in Natronlauge aufgefangenen Kohlen- dioxys	11
Messung der Radioaktivität	12
Berechnung der Radioaktivität	12
Ergebnisse	13
Diskussion	16
Zusammenfassung	25
Literatur	27
Tabellen und Abbildungen	33
Lebenslauf	39

EINLEITUNG

Eine wesentliche Voraussetzung bei jeglicher Therapie ist es, den Ernährungszustand des Patienten zu heben und zu erhalten. Nicht immer gelingt es, auf natürlichem Wege eine den Bedürfnissen qualitativ und quantitativ entsprechende Kost zu verabreichen, sei es, dass die orale Nahrungsaufnahme unmöglich ist, sei es, dass sie verweigert wird. Operative Eingriffe im Magendarmtraktus, stenosierende Prozesse maligner und benigner Art, Oesophagusverätzungen, Schlucklähmungen, unüberwindbare Anorexien z. B. bei Carcinom oder Lebercirrhose und schwere Erschöpfungszustände zwingen zu einer zeitweisen oder dauernden Umgehung des Verdauungstraktus. Die orale Ernährung muss durch eine parenterale Nahrungszufuhr ersetzt werden. Die Methode der Wahl ist die intravenöse Zufuhr von Nährlösungen.

Zur Wiederherstellung eines normalen und ausgeglichenen Nahrungshaushaltes ist nicht nur die Auffüllung von verlorenen Baustoffen (z. B. Eiweissverlust), sondern auch die Deckung des Energiebedarfs notwendig. Nur eine genügende Kalorienzufuhr gewährt eine normale Eiweissutilisation. In katabolen Stoffwechselphasen mit Eiweisszerfall bedarf es einer Kalorienzufuhr von 50 - 100 % über den theoretisch errechneten Kalorienbedarf hinaus, um das Stickstoffgleichgewicht zu erhalten oder weiteren Stickstoffverlust zu verhindern (1, 2). Der Erfüllung dieser Forderung nach reichlicher Kalorienzufuhr sind bei Ernährung durch parenterale Infusionen heute jedoch Grenzen gesetzt.

Lösungen, die mehr als 10 % Glukose oder Fruktose enthalten, rufen häufig Venenthrombosen hervor, so dass man im allgemeinen nicht mehr als 375 Cal. pro Liter Infusionsflüssigkeit zuführen kann. Ein Tagesbedarf von 2000 Cal. würde also die Verabreichung von 5,5 l Infusion notwendig machen. Auch mit Aminosäuren (Eiweisshydrolysaten) gelingt es nicht den gesamten Kalorienbedarf zu decken. Der osmotische Druck, der die Verabreichung in grossen Flüssigkeitsmengen fordert, febrile und toxische Reaktionen auf Eiweisshydrolysate und ihre Abbauprodukte, grosse Verluste im Harn bei rascher Infusion und oft auch die Kosten entsprechender Präparate beschränken die Zufuhrmöglichkeit auf etwa 150 g täglich. Es ist deshalb verständlich, wenn man neuerdings versucht, auch Fette in die parenterale Nährstoffzufuhr einzuführen. Der höhere Brennwert des Fettes und der niedrige osmotische Druck selbst konzentrierter Emulsionen verspricht die parenterale Zufuhr von grossen Energiemengen in einem kleinen Volumen zu erlauben.

Diese Vorteile der Fette konnten erst ausgenutzt werden, als es gelang, mit modernen Emulgatoren stabile und genügend feine Emulsionen herzustellen, die nach intravenöser Injektion vom Körper vertragen und verwertet werden konnten. Eine Reihe von unangenehmen Nebenerscheinungen schränkt aber immer noch ihre praktische Verwendbarkeit zu Infusionszwecken ein. Treten bei geeigneter Fettkonzentration (in der Regel 10 - 15 %) und genügend kleinem Durchmesser der Fettröpfchen ($1\ \mu$ soll nicht überschritten werden) heute auch keine lebensbedrohlichen Reaktionen mehr auf, so zwingen Fieber, Schüttelfröste, Rücken- und Gliederschmerzen, Blutdrucksteigerungen und Kollapszustände früher oder später doch häufig zu einer Unterbrechung der parenteralen Zufuhr einer Fettemulsion. Die parenteral eingebrachten künstlichen Fettröpfchen unterscheiden sich also in ihrer Wirkung von den bei der Fettresorption entstehenden Chylomikronen. Wahrscheinlich spielen dabei die verwendeten Emulgatoren und Fettarten eine wesentliche Rolle. Einen zusammenfassenden Bericht über den Stand der klinischen Literatur hat in letzter Zeit MELLINGHOFF (3) gebracht und ein Symposium in Metabolism (4) beschäftigt sich ausführlich mit diesem Problem.

Nach oralen Gaben von Fett kommt es zu einer Erhöhung des Neutralfettspiegels im Plasma. Fettreiche Mahlzeiten können sogar zu einer sichtbaren Trübung des Plasmas durch Fettröpfchen, zur Lipämie, führen. Dies deutet darauf hin, dass die Verdauung und Resorption von Fett schneller ist als dessen Verbrennung und Ablagerung. HAHN (5) fand im Jahre 1943 bei Versuchen an Hunden, dass die Injektion von Heparin eine rasche Klärung lipämisch getrübler Seren hervorruft. ZÖLLNER und FRINGS (6) konnten aber beim Menschen mit einer alimentären Hyperlipämie und Lipämie zeigen, dass es nach Heparininjektion nicht nur zu einer raschen optischen Klärung des Serums kommt, sondern auch der Neutralfettspiegel gegenüber nicht mit Heparin behandelten Kontrollen rascher absinkt. Nachdem ausgeschlossen werden konnte, dass Heparin die Resorption von Nahrungsfetten aus dem Darm vermindert, hängt das rasche Verschwinden von Neutralfetten aus der Blutbahn nach Heparininjektion vermutlich ab von einer beschleunigten Verwertung des Nahrungsfettes, an der ebensowohl Verbrennung wie Ablagerung in Depots beteiligt sein können. Schlussfolgerungen solcher Art zogen auch BROWN (7) sowie GROSSMAN und Mitarbeiter (8) aus ihren Versuchen an Ratten.

Die Verwertung von parenteral zugeführten radioaktiv markierten Glyceriden wurde von GEYER, CHIPMAN und STARE (9), sowie LERNER, CHAIKOFF, ENTENMAN und DAUBEN (10) schon früher experimentell untersucht. BECKER,

RALL und GROSSMAN (11) stellten nun 1955 an Ratten Untersuchungen über den Einfluss von Heparin auf die Hyperlipämie an. Sie fanden, dass bei dem Heparintier eine halbe Stunde nach parenteraler Zufuhr von radioaktiv markierten Fetten die Radioaktivität der Blutlipide geringer und die des ausgeatmeten Kohlendioxids grösser war als bei den Kontrolltieren. Die Befunde berechtigen zu dem Schluss, dass unter der Wirkung von Heparin auch die Verwertung injizierter Fettemulsionen beschleunigt wird. Heparin bietet sich somit als Hilfsmittel bei parenteraler Fetterernährung an.

Seit der Entdeckung HAHN's im Jahre 1943 gaben zahlreiche experimentelle Arbeiten weiteren Einblick in die Vorgänge der Lipämielklärung nach Verabreichung von Heparin. Gibt man in vitro Heparin zu einem lipämischen Plasma, so verändert sich die Trübung nicht. Die Klärung setzt jedoch auch in vitro ein (12), wenn lipämisches Plasma mit Plasma eines Menschen gemischt wird, dem vor der Blutentnahme Heparin injiziert wurde. Für das Zustandekommen der Klärung ist demnach auch Organewebe notwendig. Nach einer Modellvorstellung von ANFENSEN (13) verläuft die Lipämielklärung in zwei Stufen. Zunächst bildet Heparin zusammen mit Plasmaeiweiss und einer Substanz, die vor allem in der glatten Muskulatur, dem Herzen, und dem Pylorus vorkommt, den Klärungsfaktor. Dieser Faktor führt dann in einer zweiten Reaktion mit den Chylomikronen des lipämischen Serums die Klärung herbei. Das Wirksamwerden des Klärungsfaktors ist abhängig von der Anwesenheit eines "Coproteins", ein Lipoprotein der "High Density"-Klasse (Dichte $> 1,063$).

Während der Klärungsreaktion treten im Plasma vermehrt freie Fettsäuren auf. In zwei Arbeiten (18, 19) ist auch die Produktion von Di- und Monoglyceriden beobachtet worden. Die freiwerdenden Fettsäuren werden von den Serumalbuminen gebunden (16, 20, 21). Einige Autoren sind deshalb der Ansicht, dass die Klärung des lipämischen Plasmas das Ergebnis der Hydrolyse von Triglyceriden ist, die in den grossen lichtbrechenden Lipoproteinen (Chylomikronen) gelagert sind (15, 16, 17). KORN (15, 14) nimmt sogar an, dass der Klärungsfaktor identisch ist mit einer durch Heparin aktivierten "Lipoproteinlipase" und fasst die Klärung von lipämischem Plasma als physikalischen Ausdruck für das enzymatische Geschehen auf. Das Coprotein soll dabei die Rolle eines Aktivators spielen. Nach Versuchen von SHORE (22) soll das Enzym spezifisch auf Glycerinester wirken, ohne Cholesterinester und Phosphorlipide anzugreifen.

ZÖLLNER (23) ist der Meinung, dass Klärungsfaktor und Lipoproteinlipase

nicht identisch sind. Bei der "eigentlichen Klärung" durch den Klärungsfaktor kommt es zunächst nur zu einer feineren Dispersion der Lipide im Plasma, die in Veränderungen des elektrophoretischen Verhaltens der Lipide (24) und der Ultrazentrifugenfraktion deutlich wird; aus "leichten" Lipoproteinen (Chylomikronen mit wenig Eiweiss an der Oberfläche) entstehen unter Heparinwirkung kleinere, "schwere" (grösserer Eiweissgehalt) Aggregate (25). Bindet man den Heparinanteil des Klärungsfaktors durch Injektion von Protamin, so treten wieder Chylomikronen auf. Diese Umkehrbarkeit der Klärung zeigt, dass die Reaktion nicht katalytischer Natur ist, da die Zerstörung eines Katalysators die Reaktion nur unterbrechen, aber nicht umkehren würde. Das Wiederauftreten von Chylomikronen im Plasma nach Protamininjektion steht damit im Widerspruch zur Hypothese von KORN. Erst nach der "eigentlichen Klärung" kommt es nach Auffassung von ZÖLLNER durch Einwirkung der Lipoproteinlipase auf die Lipoproteine des geklärten Plasmas zur Bildung von Fettsäuren. Diese Reaktion verläuft vermutlich viel langsamer als die "eigentliche Klärung" (6).

Die endogene Lipoproteinlipase ist im Plasma stets, eine endogene Klärung nur äusserst selten nachweisbar. (Spontane Aktivität des Enzyms in Abwesenheit von exogenem Heparin wurde beim Menschen (26) und in bestimmten Arten von Ratten (27) nach oraler Fettverabreichung beobachtet.) Auch dies spricht für die Wirksamkeit zweier verschiedener Faktoren bei der Klärung und der damit verbundenen Beschleunigung der Fettverwertung. Die Lipoproteinlipase, die im Anschluss an die durch Heparin erreichte Klärung beschleunigt Fettsäuren entstehen lässt, bewirkt wahrscheinlich auch die schnellere Verwertung von oral oder intravenös verabreichten Fetten nach Heparininjektion.

Heparin, das in lipämischen Seren die Emulgierung der Fette beschleunigt und damit ihre schnellere Verwertung herbeiführt, könnte somit beitragen zur besseren Verträglichkeit parenteral zugeführter Fettemulsionen, die wiederum die oben aufgezeigte Forderung nach einer hochkalorischen, parenteralen Nährlösung erfüllen würden. Es erschien uns deshalb notwendig, in Rattenversuchen die Wirkung des Heparins bei parenteraler Verabreichung von Fettemulsionen genauer zu untersuchen. GROSSMAN und Mitarbeiter (11) haben an Ratten entsprechende Untersuchungen durchgeführt. Wir hielten es aber für wesentlich, sie in zwei Richtungen zu erweitern. In der vorliegenden Arbeit wurden deshalb die GROSSMAN'schen Versuche mit einer chemisch genau definierten Fettemulsion wiederholt. Darüberhinaus wurden die Serum- und Organlipide in Phosphorlipide und eine Restfettfraktion aufgetrennt und

danach die Verteilung der zugeführten Radioaktivität auf die Fraktionen bestimmt.

UNTERSUCHUNGSMETHODE

Herstellung der Fettemulsion: In einer Reihe von Vorversuchen wurden verschiedene Emulsionen auf ihre Brauchbarkeit zur intravenösen Injektion an Ratten geprüft (10, 28, 29). Die geeignete Fettemulsion wurde in Abänderung der Methode von GROSSMAN und Mitarbeiter (11) folgendermassen hergestellt: 6,4 mg radioaktives 1-C¹⁴-markiertes Tripalmitin (The Radiochemical Centre, Amersham, Buckinghamshire, England) und 13,6 mg inaktives Tripalmitin (p. a. - Substanz von Merck) wurden in einem Homogenisatorglas von 25 ml geschmolzen. Zu dem flüssigen Gemisch von aktivem und inaktivem Tripalmitin wurden 380 mg Triolein (0,414 ml), 100 mg Tween 20 (0,093 ml oder 3 - 4 Tropfen) und tropfenweise, leicht angewärmt, 9,5 ml 5 %ige Glukoselösung gegeben. Danach wurde das Gemisch in einem Homogenisatorapparat (Fa. Edm. Bühler, Tübingen), durch einen Thermostaten auf einer Temperatur von 72° gehalten, hochtourig (50.000 U/Min.) dreimal hintereinander 5 Minuten lang emulgiert. Die Unterbrechung der Emulgierung durch Abschalten bis zum völligen Stillstand des Emulgiermessers erwies sich vorteilhaft zur Vermeidung von Randbildungen. Die Emulsion wurde dann soweit abgekühlt, dass sie zum Zeitpunkt der Injektion eine Temperatur von 37° hatte. Die Redordspritze und die Injektionsnadel wurden zur Injektion im Trockenschrank leicht angewärmt (handwarm). Der Durchmesser der Fettröpfchen lag bei einer Prüfung unter dem Phasenkontrastmikroskop unter dem der zum Vergleich zugegebenen Rattenerythrocyten.

Injektion der Fettemulsion: Zu jedem Versuch wurde ein Paar männlicher Sprague-Dawley-Ratten (Gewicht siehe Tabelle 1) verwendet. Die Gewichts Differenz eines Versuchspaares betrug nie mehr als 12,0 g. Ein Tier des Versuchspaares erhielt unter leichter Äthernarkose in die freipräparierte Schwanzvene 250 I.E. Heparin Novo (Therapeutische Laboratorium) gespritzt. Nach 15 Minuten wurde beiden Tieren, wiederum in leichter Äthernarkose, 4 ml der Fettemulsion langsam injiziert. Die Äthernarkose war jedesmal so flach gehalten, dass die Tiere unmittelbar nach der Injektion erwachten. Beim Heparintier war ein Druckverband an der Injektionsstelle notwendig. Die Tiere wurden sofort nach der Injektion der Fettemul-

sion einzeln für eine Stunde in einen CO_2 - freien Stoffwechselkäfing gesetzt. Während dieser Zeit wurde das ausgeatmete Kohlendioxyd durch zwei hintereinandergeschaltete Absorptionsspiralen in 20 %iger Natronlauge aufgefangen. Anschliessend wurde dem auf ein Brett geschnallten Tier unter Äthernarkose die Bauchhöhle eröffnet und in die Bauchorta nach oben und nach unten je eine fein ausgezogene Glaskanüle eingeführt. Aus der zentral gerichteten Kanüle wurde Blut zur Analyse entnommen, durch die periphere wurde mit 40 - 50 ml Locke'scher Lösung das Tier blutfrei gespült. Durch die Eröffnung des Thoraxraumes erfolgte schliesslich die Tötung des Tieres. Sofort danach wurden die Organe Leber, Milz, Lunge und die Streckmuskulatur eines Unterschenkels herausgelöst. Zwischen der Entnahme aus dem Stoffwechselkäfing und der Tötung der Tiere vergingen durchschnittlich 20 Minuten.

Aufbereitung der Organe: Die Organe wurden von Bindegewebe freipräpariert, in physiologischer Kochsalzlösung gesäubert, zwischen Filterpapier getrocknet und gewogen. Es bestand keine eindeutige Gewichts-differenz zwischen den Organen der Heparintiere und denen der Kontrolltiere (siehe Tabelle 1). Sämtliche Organe wurden in einem hochtourigen Homogenisator (50.000 U/Min.), zerkleinert, die Leber zusammen mit der gleichen Menge physiologischer Kochsalzlösung, alle anderen Organe mit der 3 - 6 fachen Menge ihres Eigengewichtes physiologischer Kochsalzlösung. Ein Teil des Homogenats wurde in einem 1000 ml Rundkolben eingewogen, unter ständigem Umrühren pro Gramm Homogenat 100 ml Bloor'sche Lösung (Äthanol / Diäthyläther 3 : 1 (Vol./Vol.)) dazugegeben und das Ganze eine Stunde bei 60° unter dem Rückflusskühler gekocht. Anschliessend wurde die Bloor'sche Lösung durch Schleicher- und Schüll - Papier (Nr. 2043 b) filtriert. Der Rückstand wurde nochmals mit einem Chloroform/Methanol-Gemisch (2 : 1 (Vol. / Vol.)) 30 Minuten lang unter dem Rückflusskühler gekocht und die Lösung durch denselben Filter vom unlöslichen Rückstand abfiltriert. Beidemale wurde der Filter gründlich mit Chloroform nachgewaschen.

Das Filtrat wurde im Vakuum bei 50° bis zur Trockenheit eingedampft. Gegen Ende des Trocknungsvorganges wurden 20 ml absoluter Alkohol zugesüttet, um eine möglichst vollständige Entfernung des Wassers zu erzielen. Die getrocknete Fettsubstanz wurde in Petroläther (Siedepunkt 30 - 50 Grad) gelöst, in Messkolben filtriert und auf 25 ml aufgefüllt. Von diesen 25 ml wurden die zur weiteren Verarbeitung und die zur Messung der Radioaktivität des Gesamtextraktes nötige Menge gleichzeitig abpipettiert, um Fehler durch Verflüchtigung des Lösungsmittels auszuschalten.

Die Aufbereitung des Plasmas erfolgte nach Fällung und Extraktion mit 100 ml Bloor'scher Lösung pro Kubikzentimeter Plasma in gleicher Weise; meist standen 4 ml unverdünntes Plasma zur Verfügung.

Fraktionierung des Gesamtfettextraktes: Vom Gesamtextrakt wurden in Versuch III und IV je 15 ml, in Versuch V 20 ml in Zentrifugengläser abpipettiert. Zur Trennung der Phosphorlipide von den "Restlipiden", in erster Linie Neutralfette und Cholesterin enthaltend, wurde die Petrolätherlösung fast bis zur Trockne eingedampft und nach Abkühlung mit eiskaltem Aceton versetzt. Dabei fielen die Phosphorlipide aus. Nach dem Zentrifugieren wurde die acetonlösliche Fraktion abgegossen. Der Niederschlag wurde noch einmal mit eiskaltem Aceton versetzt, zentrifugiert, die Acetonlösung abgegossen und zu der Acetonlösung gegeben, die bei der ersten Fällung gewonnen wurde. Im Wasserbad wurde das Lösungsmittel aus der acetonlöslichen Fraktion weitgehend abgedampft; der Rückstand wurde dann in Petroläther aufgenommen, filtriert und auf 10 ml aufgefüllt. In gleicher Weise wurde die nicht acetonlösliche Fraktion in Petroläther aufgenommen, filtriert und in 10 ml Kölbchen gefüllt. Bei Kontrollmessungen, um die Reinheit der Trennung festzustellen, enthielten 33,6 mg Substanz der Phosphorlipoidfraktion 1,296 mg Phosphor. Nach entsprechender Umrechnung - $1,296 \times 25$ - ergibt das eine Phosphorlipoidmenge von 32,4 mg, das sind mehr als 96 % der Gesamtmenge. Wählt man 26 als Umrechnungsfaktor, so errechnen sich 33,7 mg Phosphorlipide (100 %). Dagegen waren in 38,8 mg Substanz der acetonlöslichen Fraktion nur 0,134 mg Phosphor festzustellen. Dies entspricht 3,36 (bzw. 3,49) mg Phosphorlipiden, das sind 8,7 % (bzw. 9 %) der Gesamtmenge.

Aufarbeitung des in Natronlauge aufgefangenen Kohlendioxyds: Die Natronlauge mit der aufgefangenen aktiven und inaktiven Kohlensäure der Atemluft wurde nach Zugabe von 5 ml Ammoniumchloridlösung (263,6 g/l) erhitzt. Beim Sieden wurde unter ständigem Umrühren eine ebenfalls erhitzte 28 %ige Bariumchloridlösung zugetropft. Dabei fiel die inaktive und C^{14} -markierte Kohlensäure als $BaCO_3$ bzw. $BaC^{14}O_3$ aus. Anschliessend wurde die Flüssigkeit vom gefällten Bariumkarbonat unter mehrmaligem gründlichen Nachspülen durch 2G4 Glasfritten abgesaugt, das zurückbleibende Bariumkarbonat getrocknet und gewogen. Zur Messung der Radioaktivität wurde das getrocknete Bariumkarbonat im Mörser fein zerstoßen, mit Zaponlack ein flüssiger Brei hergestellt, in metallenen Giessformen eine dünne gleichmässige Schicht des Bariumkarbonatbreies auf Aluminiumplättchen aufgegossen und unter einer Infrarotlampe getrocknet.

Messung der Radioaktivität: Zur Bestimmung der Radioaktivität der Lipoide wurde die direkte Messungsmethode nach ENTENMAN und Mitarbeiter (30) angewandt. Auf ein mit Lense-paper belegtem Aluminiumschälchen mit Rand von 2,5 cm äusserem Durchmesser wurde 1 ml der Petrolätherlösung langsam mit einer Pipette aufgegossen. Nach Verflüchtigung der Petroläthers wurde die Radioaktivität der Plättchen in sämtlichen Versuchen unter einem Fensterzählrohr mit Glimmerfolie dünner Belegung ($1,08 \text{ mg/cm}^2$) (Zählgerät FH 49 der Fa. Frieske und Höpfner, Erlangen), in Versuch IV und V vergleichsweise auch im Methandurchflusszähler (Fa. Frieske und Höpfner, Erlangen) gemessen und als Impulse pro Minute registriert.

Berechnung der Radioaktivität des Gesamtfettauszuges pro Gesamtorgangewicht, sowie die Umrechnung der Radioaktivität der Bariumkarbonatplättchen: Von jedem Plättchen wurden durchschnittlich 4 hintereinander gemessene Werte (Impulse pro Minute) notiert und aus ihnen das arithmetische Mittel gezogen. Von der erhaltenen Zahl wurde der mittlere Nullwert des Zählgerätes abgezogen. Zur Vergleichbarkeit der Werte innerhalb eines Versuches wurden anschliessend alle Versuchswerte mit einem Folienfaktor multipliziert. Dieser Folienfaktor wurde errechnet aus den Folienwerten der vorgenommenen Einzelmessungen innerhalb eines Versuches. (Eine Umrechnung aller Versuche auf einen mittleren Folienfaktor wurde unterlassen, da angenommen wurde, dass die Teilchengrösse der Emulsion von Versuch zu Versuch gewisse Unterschiede aufweist.) Die so erhaltenen Werte wurden umgerechnet auf die Gesamtradioaktivität der in die Rundkolben eingewogenen Organhomogenate. Die Aktivität des Gesamtorgans wurde errechnet nach der Formel:

$$A = \frac{B \times C}{D}$$

A = Aktivität des Gesamtorgans (Impulse pro Minute)

B = Gesamtaktivität des gesamten Lipoidextraktes (Imp./Min.)

C = Menge des Gesamthomogenats (g)

D = Menge des extrahierten Homogenatanteils (g)

Dividiert man den Wert A mit dem jeweiligen Organgewicht, so erhält man die Aktivität pro Gramm Organ.

Derselbe Weg wurden mit den entsprechenden Zahlenwerten bei der Berechnung der Radioaktivität der Phosphorlipoidfraktion und der acetonlöslichen

Fraktion pro Gesamtorgangewicht und pro Gramm Organgewicht eingeschlagen. Dabei wurde bei B der jeweils für die Fraktion gemessene Wert der Radioaktivität eingesetzt.

Bei der Berechnung der Radioaktivität der Kohlensäure, gemessen als $\text{BaC}^{14}\text{O}_3$, war neben dem Nullwert und dem Folienwert die Selbstabsorption zu beachten, die mit zunehmender Schichtdicke steigt. Die Plättchenbelegung in mg/cm^2 wurde errechnet und aus einer Kurve, die in "Isotopic carbon" für Zählgeräte mit dünner Glimmerfolie von YANKWICH und Mitarbeiter (31, 32) angegeben ist, wurde abgelesen, wieviel Prozent der tatsächlichen Aktivität der auf die Plättchen aufgegossenen BaCO_3 -Menge gemessen wurde. Durch Dreisatzrechnung erhielt man die Radioaktivität eines Bariumkarbonatplättchens mit idealer Belegung von der Schichtdicke null, d.h. 100 % der Aktivität der auf die Plättchen aufgegossenen Bariumkarbonatmenge. Aus diesen Zahlen wurde dann unter Berücksichtigung der ausgefallenen Gesamtbariumkarbonatmenge die Gesamtradioaktivität der während einer Stunde ausgeatmeten C^{14}O_2 errechnet.

ERGEBNISSE

In Tabelle 2 und 3 sind die Zahlenwerte der Ergebnisse zusammengestellt. In Abbildung 1 sind die wesentlichen Ergebnisse der Tabelle 2 graphisch dargestellt.

Man erkennt in Tabelle 2, dass die Radioaktivität in den verschiedenen Organen unterschiedlich aufgenommen wird. Die Befunde aller Versuche sind einander ähnlich. Nur in Versuch III kommt es beim Kontrolltier zu einer aussergewöhnlich hohen Aufnahme von Radioaktivität in die Lunge. Die Radioaktivität des Serums dagegen ist in Versuch III im Vergleich zu den Werten der Kontrolltiere in den anderen Versuchsreihen so gering, dass die Aktivität des Heparintiererserums grösser ist als die des Kontrolltieres, während es in den Versuchen I, II, IV und V stets umgekehrt ist. Das Verhalten der markierten Lipide in der Blutbahn spiegelt sich auch wieder in der Radioaktivität der ausgeatmeten Kohlensäure. Gegenüber den Werten der Kontrolltiere in den anderen Versuchen ist der in Versuch III bedeutend geringer. Auch in der Milz sind die Lipide wenig markiert. Vermutlich war es durch zu grobe Emulgierung zu einer Fettembolisation der Lunge gekommen, wenn auch das Verhalten des Tieres während des Versuches und die Sektion keinen eindeutigen Hinweis dafür lieferten.

Zwischen der Heparintierreihe und der Kontrolltierreihe besteht in der Fettaufnahme der einzelnen Organe ein auffälliger Unterschied. Vergleicht man jeweils die Tiere eines Versuchspaares, so werden die Ergebnisse besonders deutlich. Ein Vergleich hingegen aller Werte der Heparinreihe mit denen der Kontrolltiere zeigt eine gewisse Überschneidung der Werte, die durch eine etwas unterschiedliche Teilchengrösse der jeweiligen Emulsion zu erklären sein dürfte.

Sieht man von Versuch III ab, so haben Leber, Lunge und Milz bei den Heparintieren stets weniger markierte Lipide aufgenommen als bei den Kontrolltieren. Der Unterschied der Radioaktivität ist bei der Leber aber nicht so signifikant wie bei den Organen Milz und Lunge.

Am Herzen war der Unterschied der Zahlenwerte so gering und verschieden, dass daraus keine Schlussfolgerung über eine unterschiedliche Aufnahme der markierten Lipide der Emulsion in den Herzmuskel der Heparintiere und der Kontrolltiere gezogen werden konnte.

Die Muskulatur hat nur sehr wenig Radioaktivität aufgenommen. Der Vergleich der Werte bei den Tieren, die mit Heparin vorbehandelt wurden, mit denen bei den Kontrolltieren lässt aber doch erkennen, dass bei ersteren die Radioaktivität etwas überwiegt. Dieselbe Beobachtung machte GROSSMAN und Mitarbeiter (11) in seinen Versuchen.

Das Verhalten der Radioaktivität im Serum zeigt, dass bei den Heparintieren Fette, die als Emulsion parenteral zugeführt wurden, wesentlich rascher aus der Blutbahn verschwinden als bei den Kontrolltieren.

Die Verbrennung der an C-1 markierten Palmitinsäure wird durch die Heparinisierung des Versuchstieres wesentlich vergrössert; in allen Versuchen ausser Versuch III um etwas mehr als das Zweifache.

Versucht man eine Bilanz aufzustellen über den Verbleib der Radioaktivität, so ergibt sich zum Beispiel für Versuch V folgendes: Unter Berücksichtigung des Plasmavolumens mit 5 % des Rattengewichtes (33) errechnet sich für das Heparintier eine nachweisbare Radioaktivität von 349.000 Impulsen pro Minute, für das Kontrolltier 459.000 Impulse pro Minute. Die durch die parenterale Emulsionsinjektion zugeführte Aktivität betrug etwa 500.000 Impulse pro Minute. Es bleibt demnach beim Heparintier trotz seiner grösseren Ausscheidung von radioaktivem Kohlendioxyd ein Defizit von 150.000 Impulsen pro Minute, während das Defizit des Kontrolltieres sich auf 40.000 Impulse pro Minute beläuft. Dieser grössere Fehlbetrag bei dem Heparintier dürfte

wohl von mehreren Ursachen zu erklären sein. Das Heparin bewirkt nicht nur ein rascheres Verschwinden der Fette aus der Blutbahn, sondern beschleunigt auch die Fettverwertung im Körper. Damit kommt es auch zu einem gesteigerten Einbau der Radioaktivität in nicht lipoidlösliche Substanzen, die bei der den Versuchen zugrundeliegenden Methode verloren gingen. (Eine Stichprobe ergab messbare Mengen von Radioaktivität im Rückstand nach Bloor-Extraktion.) Auch die schon erwähnte vermehrte Einlagerung von Radioaktivität in die Muskulatur bei Heparintieren, die bei der Bilanzrechnung vernachlässigt wurde, dürfte am Zustandekommen des grösseren Defizits beteiligt sein. Daneben könnte bei den Heparintieren auch eine umfangreichere Ablagerung in die Fettdepots stattfinden.

In Tabelle 3 sind die Ergebnisse der Auftrennung des aktiven Gesamtlipoidextraktes durch Acetonfällung in Phosphorlipide und eine Restfraktion aufgeführt. In 75 % der Fälle liegt die Summe der Aktivitäten der Einzelfraktionen zwischen 90 und 110 % der Aktivität des Gesamtlipoidextraktes. Der Unterschied zwischen dem Wert, der sich bei der Summierung der Einzelfraktionen ergibt, und dem des Gesamtlipoidextraktes erklärt sich zum Teil durch die Verluste, die durch die Methode der Fraktionierung (z.B. Filterverluste) bedingt sind. Besonders deutlich wird das bei der Lunge des Kontrolltieres in Versuch III und bei der Leber des Heparintieres in Versuch IV. In den beiden Fällen beträgt die Summe der Aktivitäten der Einzelfraktionen nur 81 bzw. 87 % der Aktivität des Gesamtlipoidextraktes. Daneben aber muss als Ursache für die unterschiedlichen Werte auch die bei der Methode nach ENTENMAN und Mitarbeiter (30) nicht korrigierte Selbstabsorption bei starker Belegung berücksichtigt werden, denn in Nebenversuchen wurde beobachtet, dass sich bei einer geringeren Belegung der Plättchen eine höhere Aktivität messen bzw. berechnen lässt; (z.B. beim Austragen von 0,5 ml des Gesamtlipoidextraktes der Lunge des Heparintieres in Versuch V wurden 630 Imp. pro Minute gemessen, beim Austragen von 1,0 ml 1179 Imp. pro Minute). Aus diesem Grunde ist es z.B. auch erklärlich, dass bei der Leber des Heparintieres und des Kontrolltieres in Versuch V die Summe der Aktivitäten der Einzelfraktionen 123 bzw. 117 % der Aktivität des Gesamtlipoidextraktes betragen.

Die Tabelle 4 drückt die Aktivität der Phosphorlipoidfraktion in Prozent der Aktivität des Gesamtlipoidextraktes aus. Mit Ausnahme der Lunge, der Milz und der Muskulatur in Versuch V liegt bei den Heparintieren die Aktivität der Phosphorlipoidfraktion gegenüber derjenigen der Kontrolltiere deutlich höher. Bei der Betrachtung der absoluten Aktivitäten der Phosphorlipide in

den einzelnen Organen (Tabelle 3) findet man, dass besonders in der Leber, weniger in der Milz und im Herzmuskel, der Gehalt an markierten Phosphorlipoiden beim Heparintier stets höher ist als beim Kontrolltier. Die Unterschiede sind aber nicht so deutlich wie in Tabelle 4. Dies ist zurückzuführen auf die bereits erwähnte durchschnittlich höhere Gesamtaktivität, die die Organe der Kontrolltiere enthalten. In Versuch III und V ist in der Lunge bei den Kontrolltieren eine höhere absolute Aktivität der Phosphorlipide gemessen worden, obwohl sie in Versuch III, ausgedrückt in Prozent der Aktivität des Gesamtlipoidextraktes, eine verringerte Aktivität besitzt.

Bemerkenswert ist, gegenüber den Befunden an den Organen, dass im Serum markierte Phosphorlipide nicht mit Sicherheit gefunden werden konnten.

Zusammenfassend lassen sich folgende Wirkungen des Heparins erkennen: Das beschleunigte Verschwinden parenteral zugeführter Neutralfettemulsionen aus der Blutbahn, eine vermehrte Verbrennung von Neutralfetten und eine vermehrte Überführung des radioaktiv markierten Teils des Neutralfettmoleküls in die Phosphorlipoidverbindung. Man kann sagen, dass es unter Wirkung von Heparin zu einer beschleunigten Bereitstellung der Fette für den Körperstoffwechsel kommt und die Fettverwertung auf den verschiedenen Wegen des Körperstoffwechsels gesteigert wird.

DISKUSSION

Die vorliegenden Versuche bestätigen teilweise die Ergebnisse der Arbeit von GROSSMAN und Mitarbeiter (11), teilweise weichen sie von ihnen ab. GROSSMAN fand, dass bei den Kontrolltieren, eine halbe Stunde nach der Injektion einer radioaktiven Emulsion von Sojabohnenöl, noch 83 - 92 % der zugeführten Aktivität sich im Plasma befinden, bei den Heparintieren dagegen nur noch 9 - 37 % der Aktivität. Im Vergleich dazu enthielt das Plasma in den Versuchen der vorliegenden Arbeit nach 60 Minuten nur noch wesentlich geringere Mengen von radioaktiven Fetten, nämlich 0,6 % der zugeführten Menge bei den Kontrolltieren und 0,12 % bei den Heparintieren. Die Geschwindigkeit der Verwertung der parenteral injizierten Neutralfettemulsionen ist also in unseren Versuchen grösser als in den Versuchen von GROSSMAN.

Die Ursache für die schnellere Verwertung ist sicher nur zum Teil in der verschiedenen Versuchsdauer begründet. Bei GROSSMAN setzt sie sich zusammen aus 30 Minuten Stoffwechselkäfigzeit und 20 Minuten für die Spülung

und Tötung des Tieres. Die entsprechenden Zahlen in der vorliegenden Arbeit sind: 60 Minuten und 20 Minuten. Rechnet man unter Zugrundelegung einer konstanten Verwertungsrate die GROSSMAN'schen Prozentzahlen um auf 60 Minuten, so findet man, dass bei den Kontrolltieren nach einer Stunde immer noch 76 % der Aktivität der intravenös zugeführten Emulsion vorhanden gewesen wären. Daraus errechnet sich etwa eine hundertmal schnellere Verwertung der intravenös injizierten Fettemulsion in der vorliegenden Arbeit gegenüber der in den GROSSMAN'schen Versuchen.

Eine mögliche Erklärung für diesen Unterschied in der Geschwindigkeit der Fettverwertung liegt in der verschiedenen Art der verwendeten Emulsionen. Die GROSSMAN-Gruppe hat eine 2,5 %ige Emulsion eines Sojabohnenöls mit 1,0 - 1,2 % Tween als Emulgator verwendet. Die von uns verwendete Emulsion enthielt 4 % Triglyceride, bzw. 0,2 % Tripalmitin; die Tweenkonzentration belief sich auf 1 %. Da hinsichtlich der Fett- und Tweenkonzentration kein wesentlicher Unterschied bestanden hat, die Glukosekonzentration und die Art der Herstellung weitgehend übereingestimmt hat, können die voneinander abweichenden Versuchsergebnisse nur durch die verschiedene chemische Zusammensetzung der Emulsion bedingt sein. Die Tabelle 5 gibt darüber Auskunft. Die Emulsion der GROSSMAN-Gruppe war phosphatidreicher und enthielt reichlich mehrfach ungesättigte Fettsäuren. Die Zusammensetzung ist deshalb physiologischer. Die Emulsion bei unseren Versuchen bestand aus zwei einheitlichen Triglyceriden, in denen die Fettsäuren definiert sind. Bei der GROSSMAN'schen Emulsion waren die "natürlichen Fette" nach Auskunft der Autoren "gleichmässig markiert". Demgegenüber enthielt unsere Emulsion an C-1 markierte Fettsäuren.

Ob dieser Unterschied der von uns verwendeten und der GROSSMAN'schen Emulsion nun wirklich ausschlaggebend ist für die vielfach bessere Verwertung der Emulsion in unseren Versuchen, kann an deren Ergebnissen nicht sicher abgelesen werden. Wohl aber ist erlaubt zu folgern, dass der tierische Organismus unphysiologische Triglyceride wie Tripalmitin und Triolein gut verwerten kann. Wir befinden uns damit in Einklang mit älteren Feststellungen von LERNER, CHAIKOFF und Mitarbeiter (10), die zeigen konnten, dass intravenös verabreichtes, an C-1 markiertes Tripalmitin (4 %ige Emulsion: 1 - 1,5 ml) nach 24 Stunden zu etwa 50 % verbrannt worden ist.

In neuerer Zeit sind auch Versuche bekannt geworden, die natürliche Chylomikronen eines Spenders in die Technik bei Untersuchungen über die Fettverwertung einführten (38). Hierbei entsteht jedoch der Nachteil, dass die chemische Zusammensetzung der zur Injektion verwendeten Lymphe nicht immer genau definiert ist.

Hervorzuheben ist, dass die Organe, in die der Hauptteil der intravenös zugeführten Fettemulsion aufgenommen wurde, mit Ausnahme der Lunge dem reticuloendothelialen System angehören. Diese Beobachtung legt den Gedanken nahe, dass die Fettröpfchen im Organismus als Fremdkörper behandelt und aus der Blutbahn über das RES entfernt werden. Ob man diese Entfernung der Fettröpfchen aus dem Kreislauf durch das RES hinsichtlich der Fettverwertung im Körper physiologisch oder unphysiologisch nennen darf, ist noch nicht endgültig entschieden. Jedenfalls haben MC KIBBIN, FERRY und STARE (34) schon 1946 auf eine massgebliche Beteiligung der RES bei der Entfernung von Chylomikronen aus der Blutbahn hingewiesen, und Befunde von FRIEDMAN, BYERS und ROSENMAN (35) scheinen ihre Schlussfolgerungen zu unterstützen. Nach der Blockierung der RES-Zellen mit kolloidalen Substanzen schien die Entfernung der Chylomikronen verzögert zu sein. In den vorliegenden Versuchen wurden 5 - 11 % der aus dem Blut entfernten Lipide in der Milz wiedergefunden (in den Versuchen der Grossman - Gruppe je nach Berechnungsmethode 10 - 16 % bzw. 23 - 47 %). Auch dieses verhältnismässig grosse Kontingent markierter Lipide in der Milz weist in dieselbe Richtung.

Indessen haben Versuche anderer Autoren gezeigt, dass das RES bei der Entfernung künstlicher Fettemulsionen aus der Blutbahn nicht die einzig entscheidende Rolle spielt. WADELL et al. (36) hatten, unter ähnlichen technischen Bedingungen wie FRIEDMAN et al. (35), keinen Effekt des RES auf die Entfernung künstlicher Emulsionen, und MORRIS und Mitarbeiter (37) haben nach Durchspülung der Leber mit Chylomikronen in den Parenchymzellen mehr Fettröpfchen als in den Kupffer'schen Sternzellen beobachtet.

Auf Grund der bisher vorliegenden und hier skizzierten Befunde kann die Frage, wo und auf welche Weise die Entfernung von Fettröpfchen aus dem Kreislauf vor sich geht, noch nicht eindeutig beantwortet werden. Es muss in Betracht gezogen werden, dass mehrere Mechanismen der Entfernung von Chylomikronen aus der Blutbahn dienen, einschliesslich Phagocytose von grösseren Teilchen und direkter Diffusion durch die Kapillarwand oder Kapillarporen in die Gewebszelle. Zur endgültigen Klärung der Frage müssen die Ergebnisse weiterer Experimente abgewartet werden. Es lässt sich jedoch schon die Feststellung treffen, dass künstliche Fettemulsionen vom Körper gut verwertet werden können.

Der umfangreiche und vor allem rasche Einbau der Palmitinsäure in die Organphosphatide unter der Wirkung von Heparin scheint von besonderem Interesse zu sein. Er findet vor allem in der Leber, der Lunge und der Milz

statt. Im Muskelgewebe lässt sich nur im geringen Ausmass ein Übergang der Radioaktivität in die Phosphatide feststellen. Die Beobachtung eines raschen Einbaues in die Phosphatide und seine Beschleunigung durch Heparin wurde bisher in der einschlägigen Literatur nicht beschrieben, wenn auch bereits früher LERNER und Mitarbeiter (10) bei Tieren, die kein Heparin gespritzt bekamen, 24 Stunden nach intravenöser C^{14} -markierter Tripalmitinzufuhr im Mittel 57 % der Radioaktivität der Leberfette in der Phosphatidfraktion fanden, umgerechnet auf die gesamte zugeführte Aktivität etwa 2 %. In unseren Tierversuchen waren etwa 5 % der zugeführten Aktivität nach einer Stunde in den Leberphosphatiden enthalten. Der Vergleich der Befunde spricht dafür, dass C^{14} -markierte Fettsäuren von den Phosphatiden sehr lange festgehalten werden.

Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, dass mit der unserer Arbeit zugrundeliegenden Zählmethode nach einer Stunde Versuchsdauer keine markierten Phosphorlipide im Plasma nachgewiesen werden konnten. Die Leberphosphatide haben aber als Vorläufer der Plasmaphosphatide zu gelten (39, 40, 29) und 24 Stunden nach Zufuhr von markiertem Tripalmitin sind - wie aus Versuchen von LOSSOW und CHAIKOFF (44) zu entnehmen ist - die Plasmaphosphatide auch radioaktiv. CHAIKOFF und ZILVERSMIT (41) stellten bei ihren Versuchen an Hunden mit P^{32} -markierten Phosphorlipiden eine biologische Halbwertszeit der Plasmaphosphatide von 5 1/2 Stunden fest. Ähnliche Werte geben nach entsprechender Umrechnung ZILVERSMIT et al. (42) und WEINMAN et al. (43) an. Sie fanden in Versuchen an Hunden eine "turn over rate" von 0,17 Millimolen Phosphorlipide pro Stunde.

Der Einfluss von Heparin auf die Phosphatidsynthese scheint sich in der Leber besonders deutlich abzuzeichnen. Es ist aber unwahrscheinlich, dass es sich hier um eine spezifische Wirkung des Heparins handelt. Der Literatur nach liegt der Gedanke näher, dass die Ursache dafür in einem gesteigerten Fetttransport und Fettstoffwechsel im allgemeinen zu suchen ist, vielleicht vergleichbar mit den Vorgängen in der Darmmukosa während der Fettresorption. Durch welchen Mechanismus es unter Heparinwirkung zu einem gesteigerten C^{14} -Palmitinsäureeinbau in Phosphatide kommt, lässt sich auf Grund der vorliegenden Ergebnisse jedenfalls nicht zuverlässig kennzeichnen.

Hinsichtlich der Aufnahme des Fettes aus der Tripalmitin-Triolein-Emulsion in die Zelle liegen bis jetzt nur unvollständige Angaben vor. Die Vorstellung, dass die freien Fettsäuren ein wichtiges Zwischenprodukt bei der Verwertung von Plasmaglyceriden sind, stützt sich im wesentlichen auf folgende Beobachtungen: Einmal haben FREDRICKSON, MC COLLESTER, HAVEL und ONO

(45), und FREDRICKSON, MC COLLESTER und ONO (46) bei Hunden, FREDRICKSON und GORDON (47, 48) bei Menschen die Halbwertszeit der unveresterten Fettsäuren des Plasmas bestimmt. Sie fanden sehr kurze Werte von 1 - 3 Minuten. Ihre Werte stimmen sehr gut mit denen von LAURELL (49), nämlich 0,1 - 2,0 mval/Min., überein.

Die skizzierte Vorstellung über die Verwertung der Plasmaglyceride wird auch bekräftigt durch die Beobachtung, dass unter Heparineinfluss die Fettsäurefreisetzung und die Fettverwertung beschleunigt werden. So berichten GROSSMAN et al. (50, 51), dass sie nach Injektion von Heparin in Hungerratten einen mässigen, in lipämischen Ratten einen erheblichen Anstieg der freien Fettsäuren im Plasma beobachten konnten. Ohne Heparin war dagegen bei einer alimentären Lipämie nur ein mässiger Anstieg der freien Plasmafettsäuren festzustellen. Weitere Versuche GROSSMAN's an Menschen (52) und SPITZER's (53) an Hunden führten ebenfalls zu einem deutlichen Anstieg des Plasmaspiegels der unveresterten Fettsäuren nach Heparininjektion. Bei In-vitro - Versuchen (16, 51, 54, 55, 56, 57) wurde während der Klärungsreaktion ebenso ein Freiwerden von Fettsäuren und eine teilweise Hydrolyse von Triglyceriden der Chylomikronen (17) gefunden. Interessant ist in diesem Zusammenhang auch eine Beobachtung von HAVEL und FREDRICKSON (58), dass während des Verschwindens von markierten Triglyceriden aus der Blutbahn die markierten Fettsäuren rasch als unveresterte Fettsäuren im Blut wieder erscheinen. Die Gesamtkonzentration der freien Fettsäuren im Blut ändert sich aber dabei nicht, obwohl in Form von Chylomikronen eine Fettinfusion von über 300 mg/kg gegeben wurde.

Aus einer neueren Arbeit von LOSSOW und CHAIKOFF (44) scheint allerdings hervorzugehen, dass eine Freisetzung von Fettsäuren nicht unbedingt stattfinden muss, da nach Injektion einer markierten Tripalmitinemulsion in eine lactierende Ratte die Phosphatide der Milch keine Radioaktivität aufwiesen.

Der in der Leber starke Einbau von Palmitinsäure in Phosphatide dürfte über eine vorausgehende Hydrolyse von Triglyceriden zu Di- und Monoglyceriden verlaufen. Nach KENNEDY (59) stellen die Di- und Monoglyceride wichtige Zwischensubstanzen bei der Synthese von Triglyceriden und Phosphatiden dar. THANNHAUSER und BONCODDO (60) haben - allerdings in einer anderen Fragestellung - Dipalmityllecithin aus verschiedenen tierischen Organen (Gehirn, Lunge und Milz des Rindes) in nicht geringen Mengen isolieren können. Es ist deshalb denkbar, dass für die Synthese von Phosphatiden nur Dipalmitin als Intermediat nötig ist.

Über den allgemeinen Stand der Frage, ob auch ungespaltene Triglyceride aus dem Plasma entfernt werden können, oder ob eine Hydrolyse in der Blutbahn notwendig ist, informiert ein zusammenfassender Überblick von FREDRICKSON und GORDON (38). Die Unterschiede in der Durchführung der Versuche, die Verschiedenheit der verwendeten Emulsionen bezüglich des Fettgehaltes, der Teilchengrösse, und der Natur der Stabilisatoren, einerseits; die Abweichungen der Ergebnisse hinsichtlich der Gewebsverteilung und der Oxydationsrate bei älteren Arbeiten gegenüber neueren, die wirkliche Chylomikronen eines Spenders verwendeten, andererseits, gestalten es schwierig, die Experimente über dieses Thema als Parallele des normalen Chylomikronenstoffwechsels anzusehen.

Beim Vergleich der Abtransportrate von Untersuchungen, in denen grössere Glyceridmengen injiziert wurden, mit denen, die bei der Injektion von kleineren Triglyceridmengen gewonnen wurden, fand man als Gesetzmässigkeit, dass die Abtransportrate um so kleiner ist, je grösser die injizierte Triglyceridmenge ist (45). Auch FRENCH und MORRIS (61) und FRENCH, MORRIS und ROBINSON (62) fanden in Rattenversuchen, dass die Injektion einer Anfangsmenge von Chylomikronen den Abtransport von darauffolgend injizierten verzögert. Weiterhin beobachteten HAVEL und FREDRICKSON (58), dass während des Abtransportes markierter Chylomikronen-Triglyceride die C^{14} -markierte Palmitinsäure rasch als unveresterte Fettsäure wiedererscheint.

Obwohl diese Befunde zu bestätigen scheinen, dass die Hydrolyse eine unmittelbare Begleiterscheinung des Verschwindens der Chylomikronen ist, spricht doch ein grosser Teil des Beweismaterials, das aus Tierversuchen gewonnen wurde, gegen die Notwendigkeit einer intravasculär wirksamen Hydrolyse während des Chylomikronenabtransportes aus dem Blut.

FREDRICKSON, MC COLLESTER und ONO stellten Versuche an (46), in denen sie entweder albumingebundene, markierte Palmitinsäure, oder in Triglyceride eingebaute, markierte Palmitinsäure zur Injektion verwendeten. Sie verglichen die zeitliche Änderung der Radioaktivität der unveresterten Plasmafettsäuren und der ausgeatmeten Kohlensäure beider Versuchstiergruppen und fanden, dass die Radioaktivität der ausgeatmeten Kohlensäure in beiden Fällen gleich war, nach der Injektion von markierten, in Triglyceriden eingebauten Palmitinsäuren jedoch weniger Radioaktivität das Plasma in Form von freien Fettsäuren durchlief, als nach der Injektion von albumingebundenen, markierten Palmitinsäuren. Daraus folgerten die Autoren, die Rück-

führung der Triglyceridfettsäuren in die unveresterte Form sei kein notwendiger Schritt zu ihrer Oxydation. Berechnungen mit Hilfe dieser Befunde erlauben die Schätzung, dass die Hälfte der Chylomikronen-Triglyceridfettsäuren direkt oxydiert werden (63). Im Einklang damit stehen auch die Berichte von MORRIS (64) und BRAGDON (65) über eine rasche Oxydation von Fettsäuren in Chylomikronen-Triglyceriden. Für die Hypothese einer nicht unbedingt notwendigen Hydrolyse der Triglyceride könnten auch die Befunde von BRAGDON und GORDON jr. (66) sprechen. Sie fanden, dass markierte Palmitinsäuren, sowohl in Form von freien Fettsäuren als auch in Triglyceriden eingebaut, nach i. v. Injektion eine ähnliche Verteilung im Gewebe zeigen. FREDRICKSON, MC COLLESTER und ONO (46) glauben mit den Ergebnissen ihrer oben angeführten Versuche auch die Meinung vertreten zu können, Chylomikronen-Triglyceride würden an eben denselben Gewebsorten aus der Blutbahn genommen, an denen die unveresterten Fettsäuren des Plasmas oxydiert werden. Betrachtet man nun die Leber als einen Ort, an dem Triglyceride aus dem Plasma genommen werden, so ist es verständlich, dass FRENCH, MORRIS und ROBINSON (62) nach Hepatektomie eine Verzögerung des Chylomikronenabtransportes beobachtet haben. Die Fähigkeit der Leber, Chylomikronen aus dem Plasma zu entfernen und zu oxydieren, zeigen Durchspülungsversuche von MORRIS und FRENCH (37) an der isolierten Leber.

Experimente mit Triton (37), welches ein starker Lipoproteinlipasehemmer (54, 67) ist, liessen an der isolierten Leber keine Verringerung der Aufnahme von Chylomikronen, aber eine Verzögerung der Fettsäuren oxydation erkennen. Versuche von FREDRICKSON, MC COLLESTER und ONO (68) an Hunden mit Protamin und kleinen Fettmengen (60 mg Gesamtfett pro kg KG) führten zu ähnlichen Ergebnissen, nämlich zu normalem Chylomikronenabtransport, während das Wiedererscheinen von unveresterten Fettsäuren im Blut und ihre Oxydation verzögert waren. Da jedoch grössere Chylomikronenmengen durch Protamin und Triton in ihrer Entfernung aus dem Blut eine Verzögerung erfahren (69, 61), erörterten die Autoren die Möglichkeit, ob z. B. in der Leber Stellen existieren, an denen es zu einer Aufnahme der Chylomikronen kommt, die aber durch Hydrolyse und Weitergabe der Fette von den Chylomikronen befreit werden müssen, ehe neue aus dem Blut aufgenommen werden können. Behauptet man andererseits, dass die Hydrolyse nicht wesentlich ist bei der Entfernung von Chylomikronen-Triglyceriden, so bleibt der wirkliche Vorgang des Durchschreitens der Chylomikronen durch die Kapillarwand unverständlich und bedarf der Erklärung. Sorgfältige Untersuchungen von MORRIS und COURTICE (70, 71, 72) zeigten, dass scheinbar intakte Chylomikro-

nen vom Plasma in die Lymphe übergehen können. Elektronenmikroskopische Beobachtungen von FAWCETT (73) liessen nun tatsächlich grosse Löcher (bis zu 1μ im Durchmesser) im Sinusendothel der Leber erkennen, durch die eine Passage von Chylomikronen aus dem Plasma in die Lymphe vorstellbar wäre. RENKIN (74) meint dagegen, dass fettlösliche Substanzen viel leichter durch die Endothelwand diffundieren würden, als dass sie durch die wassergefüllten Kapillarporen wandern.

In der Frage, ob beim Triglyceridabtransport eine intravasculäre Hydrolyse notwendig ist oder nicht, neigt man z.Zt. nach den dargelegten einschlägigen Arbeiten mehr zu der Auffassung, dass beim Lipoidabtransport eine Rückführung der Triglyceridfettsäuren in die unveresterte Form nicht nötig erscheint, zumal LAURELL in einer neuesten Veröffentlichung (78) seine Versuchsergebnisse dahingehend auslegt, dass in der Leber synthetisierte Triglyceride als solche in die Blutbahn ausgeworfen werden, also der umgekehrte Weg vom Gewebe in die Blutbahn der unveresterten Fettsäureform nicht bedarf.

Da anscheinend auch Chylomikronen en bloc aus dem Blut entfernt werden können, muss die physiologische Fettverwertung nicht unbedingt als ein der Klärungsreaktion nach Heparininjektion analoger Vorgang betrachtet werden.

Ebenso wie LERNER und Mitarbeiter (10) in ihren Versuchen 24 Stunden nach der Injektion nur 11 - 14 % der Radioaktivität in den verschiedenen Depots fanden, so wurde auch bei unseren Versuchstieren nur eine geringe Fettabwanderung in die Depots beobachtet. Diesen Befund deuten wir folgendermassen: Der Grundumsatz einer 200 g schweren Ratte beträgt nach den BENE-DICT'schen Tafeln (79) pro Stunde 0,77 Cal.. Jeder Ratte wurde mit einer Injektion insgesamt 1,5 Cal. (Fettkalorien) als Emulsion zugeführt. Bei der GROSSMAN-Gruppe (11) belief sich vergleichsweise der Kalorienwert der Emulsion auf 0,94 Cal.. Rechnet man nun, dass unter Grundumsatzbedingungen der Fettumsatz 65 - 70 % des Gesamtumsatzes beträgt, so werden stündlich mehr als 0,5 Cal. (Fettkalorien) umgesetzt. Die experimentelle Zufuhr deckt also den Fettbedarf nur für 3 Stunden. Im Hinblick darauf, dass die Organe der Fettverbrennung unter Grundumsatzbedingungen laufend an Fett verarmen, bzw. zu Versuchsbeginn schon daran verarmt waren, darf man für diese Organe einen grossen Bedarf an Neutralfetten, die sich nach der Injektion im Blut befinden, annehmen. Der bevorzugte Abstrom der Emulsionsfette dorthin ist demnach verständlich. Trotzdem erscheint die Radioaktivität im Atmungskohlendioxyd nur langsam. Die Erklärung für dieses Verhalten ist wohl darin zu suchen, dass sich an den Orten der Fettverbrennung markierte Fette mit den vorhandenen unmarkierten mischen.

Inwieweit die an der Ratte gewonnenen Ergebnisse auf den Menschen übertragbar sind, kann noch nicht beurteilt werden. Bezüglich der Entfernung von Fett aus dem Blut ist zu sagen, dass sie bei der Ratte unter physiologischen Bedingungen sehr rasch erfolgt (7). Manche Autoren sind der Auffassung, dass es sehr schwierig sei, bei der Ratte überhaupt eine Hyperlipämie zu erzeugen. Entgegen diesen Berichten zeigten eigene vergleichende Kontrollversuche mit der Lichtextinktion am Eppendorf'schen Photometer, dass die unseren Versuchsratten verabreichte Fettmenge eindeutig zu einer Hyperlipämie führte. Die langsame Fettverwertung in den Versuchen der GROSSMAN - Gruppe lässt demnach vermuten, dass die zum Zweck der parenteralen Fetternährung verwendete Sojabohnenölemulsion ungeeignet ist. "Natürliche Fette" könnten für diesen Gebrauch den "unnatürlichen Triglyceriden" unterlegen sein. Da man sich in den meisten Versuchen mit parenteraler Fetternährung beim Menschen ebenfalls des Sojabohnenöls bediente, ist es denkbar, dass Unverträglichkeitserscheinungen der Wahl einer ungeeigneten Ausgangssubstanz zuzuschreiben sind.

ZÖLLNER und FRINGS (6) haben in Versuchen an Menschen bereits früher zeigen können, dass unter dem Einfluss von Heparin die Verwertung von Nahrungsfetten rascher vor sich geht. Deshalb ist es wahrscheinlich, dass Heparin beim Menschen auch die Verwertung parenteral zugeführter Fettemulsionen beschleunigt. Ob die Anwendung von Heparin daher nicht bei allen parenteralen Darreichungen von Fettemulsionen angezeigt ist, bedarf also einer Prüfung. Die Gefahr einer gleichzeitigen Herabsetzung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes, eine Nebenwirkung, die vor allem bei postoperativen Nährinfusionen mit Fettemulsionen wegen der drohenden Nachblutung verhängnisvoll werden könnte, ist zu vernachlässigen, da nach Ausführungen von SEITZ und ZÖLLNER (80) zur Klärung Heparinmengen notwendig sind, die die Blutgerinnung gar nicht oder nur in sehr geringem Masse beeinflussen. Um eine nachweisbare Klärung in Gang zu bringen, genügen ca. 20 g/kg (81).

Dem Versuch III dieser Arbeit ist darüber hinaus der Hinweis zu entnehmen, dass Heparin excessive Fettansammlungen in der Lunge verhüten kann, die man wahrscheinlich als eine Art von Fettembolisation durch zu grosse Teilchen einer ungeeigneten Emulsion ansehen darf. Diese Beobachtung lässt ebenfalls die Heparinzufuhr während Fettinfusionen für angezeigt erscheinen. Sie könnte ausserdem für die Prophylaxe und Therapie der chirurgischen Fettembolisation (82) von Bedeutung sein.

ZUSAMMENFASSUNG

Männlichen, ca. 200 g schweren Ratten wurde in Doppelversuchen eine Emulsion, die Triolein und 1-C¹⁴-markiertes Tripalmitin enthielt, intravenös injiziert. Ein Tier des jeweiligen Versuchspaares erhielt vor der Injektion der Emulsion zusätzlich Heparin intravenös.

Es wurde das Verhalten der Radioaktivität in der Ausatemungsluft sowie im Gesamtextrakt und in verschiedenen Lipoidfraktionen des Serums, der Leber, der Milz, des Herzens und der Streckmuskulatur eines Unterschenkels bestimmt.

Eine Stunde nach der Injektion der Fettemulsion hatten die Heparintiere mehr C¹⁴O₂ ausgeschieden als die Kontrolltiere, im Plasma der Heparintiere war im Vergleich zu den Kontrolltieren die Konzentration markierter Lipoide geringer.

Die Aufnahme der Radioaktivität in Leber, Herz und Muskulatur war nach 60 Minuten nicht eindeutig verschieden, Milz und Lunge enthalten bei den Kontrolltieren mehr Markierung als bei den Heparintieren.

In der Leber wurde bei den Heparintieren die Markierung rascher in die Phosphorlipoidfraktion eingebaut als bei den Kontrolltieren.

Die Bedeutung dieser Befunde für die Frage der parenteralen Fetterernährung wird diskutiert.

Herrn Privatdozenten Dr. Nepomuk ZÖLLNER danke ich für die Überlassung des Themas, für die Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit und für die Beurteilung ihrer Niederschrift.

Frau Dr. Dr. Vera von BRAND danke ich für die Bewilligung des Laborplatzes im Isotopenlabor, für die tatkräftige Hilfe bei der Durchführung der Versuche und für Ihre stete Bereitschaft zu verständnisvollem Rat.

LITERATUR

- 1) Shaffer, P.A. and Coleman, W.:
Arch. Int. Med. 4, 538 (1909)
- 2) Coleman, W. and Du Bois, E.F.:
Arch. Int. Med. 15, 887 (1915)
- 3) Mellinghoff, C.H.: Dtsch. Med. Wschr. 83, 1158 (1958)
- 4) Symposium on Intravenous Fat - Emulsion:
Metabolism 6 : N^o 6, Part II (1957)
- 5) Hahn, P.F.: Science 98, 19 (1943)
- 6) Zöllner, N. und Frings, H.D.:
Zschr. exper. Med. 127, 578 (1956)
- 7) Brown, W.D.: Quart. J. Exper. Physiol. 37, 75 (1952)
- 8) Grossman, M.I., Palm, L., Becker, G.H. and Moeller, H.G.:
US Medical Nutrit. Laborat. Rep. 131 (1954)
- 9) Geyer, R.P., Chipman, J. and Stare, F.J.:
J. Biol. Chem. 176, 1469 (1948)
- 10) Lerner, S.R., Chaikoff, I.L., Entenman, C. and Dauben, W.G.:
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 70, 384 (1949)
- 11) Becker, G.H., Rall, T.W. and Grossman, M.I.:
J. Lab. and Clin. Med. 45, 786 (1955)
- 12) Anderson, N.G. and Fawcett, B.:
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 74, 768 (1950)
- 13) Anfinson, C.B., Boyle, E. and Brown, R.K.:
Science 115, 583 (1952)
- 14) Korn, E.D.: J. Biol. Chem. 215, 15 (1955)
- 15) Korn, E.D.: J. Biol. Chem. 215, 1 (1955)
- 16) Robinson, D.S. and French, J.E.:
Quart. J. Exper. Physiol. 38, 233 (1953)

- 17) Shore, B., Nicholas, A.V. and Freeman, N.K.:
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 83, 216 (1953)
- 18) Carlson, L.A. and Wadström, L.B.:
In "Blood Lipids and the Clearing Problems"
(Third Internat. Conf. on Biochemical Problems
of Lipids, July 1956) Brussels: Koninkl. Vlaam.
Acad. Wetenschappen 1956, p. 123
- 19) Carlson, L.A. and Wadström, L.W.:
Clin. Chem. Acta 2, 9 (1957)
- 20) Gordon, R.S., Boyle, E., Brown, R.K., Cherkas, A. and Anfinsen, C.B.:
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 84, 168 (1953)
- 21) Seldon, G.I. and Westphal, U.:
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 89, 159 (1955)
- 22) Shore, B.:
Arch. Biochem. 71, 1 (1957)
- 23) Zöllner, N.:
"Die angeborenen hereditären Störungen im Stoff-
wechsel der Fette"; In "Moderne Probleme der
Pädiatrie". Verlag S. Karger, Basel-New York
1958, p. 378
- 24) Nikkilä, E.:
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 5, Suppl. 8 (1953)
- 25) Graham, D.M., Lyon, T.P., Gofman, J.W., Jones, H.B., Yankley, A.,
Simonton, J. and White, S.:
Circulation 4, 666 (1951)
- 26) Engelberg, H.J.:
J. Biol. Chem. 222, 601 (1956)
- 27) Jeffries, G.H.:
Quart. J. Exper. Physiol. 39, 77 (1954)
- 28) Weinman, E.O., Chaikoff, I.L., Dauben, W.G., Gee, M. and Entenmann, C.
J. Biol. Chem. 184, 735 (1950)
- 29) Goldman, D.S., Chaikoff, I.L., Reinhardt, W.O., Entenman, C. and
Dauben, W.G.:
J. Biol. Chem. 184, 727 (1950)
- 30) Entenman, C., Lerner, S.R., Chaikoff, I.L. and Dauben, W.G.:
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 70, 364 (1949)
- 31) Yankwich, P.E., Norris, T.H. and Huston, J.L.:
Anal. Chem. 19, 439 (1947)

- 32) Yankwich, P.E., Weigl, P.W.:
Science 107, 651 (1948)
- 33) Schermer, S.: In "Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere".
Joh. Ambr. Barth-Verlag, Leipzig (1954)
- 34) Mc Kibbin, J.M., Ferry jr., R.M. and Stare, F.J.:
J. Clin. Invest. 25, 678 (1946)
- 35) Friedman, M., Byers, S.O. and Rosenman, R.H.:
Am. J. Physiol. 177, 77 (1954)
- 36) Waddel, W.R., Geyer, R.P., Clark, E. and Stare, F.J.:
Am. J. Physiol. 177, 90 (1954)
- 37) Morris, B. and French, J.:
Quart. J. Exper. Physiol. 43, 180 (1958)
- 38) Fredrickson, D.S. and Gordon jr., R.S.:
Physiol. Rev. 38, 585 (1958)
- 39) Fishler, M.C., Entenman, C., Montgomery, M.L. and Chaikoff, I.L.:
J. Biol. Chem. 150, 47 (1943)
- 40) Entenman, C., Chaikoff, I.L. and Zilversmit, D.B.:
J. Biol. Chem. 166, 15 (1946)
- 41) Chaikoff, I.L. and Zilversmit, D.B.:
Advances Biol. Med. Phys. 1, 321 (1948)
- 42) Zilversmit, D.B., Entenman, C., Fishler, M.C. and Chaikoff, I.L.:
J. Gen. Physiol. 26, 333 (1943)
- 43) Weiman, E.O., Chaikoff, I.L., Entenman, C. and Dauben, W.G.:
J. Biol. Chem. 187, 643 (1950)
- 44) Lossow, W.J. and Chaikoff, I.L.:
J. Biol. Chem. 230, 149 (1958)
- 45) Fredrickson, D.S., Mc Collesler, D.L., Havel, R.J. and Ono, K.:
In "Chemistry of Lipids as related to Atherosclerosis",
Edited by I.H. Page, Springfield, III Thomas, 1958,
p. 205
- 46) Fredrickson, D.S., Mc Collesler, D.L. and Ono, K.:
J. Clin. Invest. 37, 1333 (1958)

- 47) Fredrickson, D.S. and Gordon jr., R.S.:
J. Clin. Invest. 36, 890 (1957)
- 48) Fredrickson, D.S. and Gordon jr., R.S.:
J. Clin. Invest. 37, 1504 (1958)
- 49) Laurell, S.:
Acta Physiol. scand. 41, 158 (1957)
- 50) Grossman, M.I., Palm, L., Becker, G.H. and Moeller, H.G.:
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 87, 312 (1954)
- 51) Grossman, M.I., Stadler, J. Cushing, A. and Palm, L.:
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 88, 132 (1955)
- 52) Grossman, M.I., Moeller, H.G. and Palm, L.:
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 90, 106 (1955)
- 53) Spitzer, J.J. and Miller, H.J.:
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 92, 124 (1956)
- 54) Brown, R.K., Boyle, E. and Anfinsen, C.B.:
J. Biol. Chem. 204, 423 (1953)
- 55) Nicholas, A.V., Freeman, N.K., Shore, B. and Rubin, L.:
Circulation 6, 457 (1952)
- 56) Nicholas, A.V., Rubin, L. and Lindgren, F.T.:
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 85, 352 (1954)
- 57) Mc Daniel, R.A. and Grossman, M.I.:
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 89, 442 (1955)
- 58) Havel, R.J. and Fredrickson, D.S.:
J. Clin. Invest. 35, 1025 (1956)
- 59) Kennedy, E.P.:
Ann. Rev. Biochem. 26, 119 (1957)
- 60) Thannhauser, S.J. and Boncoddo, N.F.:
J. Biol. Chem. 172, 141 (1948)
- 61) French, J.E. and Morris, B.:
J. Physiol. 138, 326 (1957)
- 62) French, J.E., Morris, B. and Robinson, D.S.:
In "Blood Lipids and the Clearingfactor" (Third
Internat. Conf. on Biochemical Problems of Li-
pids, July 1956) Brussels: Koninkl. Vlaam. Acad.,
Wetenschappen 1956, p. 323

- 63) Stephanson, J.L., and Fredrickson, D.S.:
zitiert nach 38
- 64) Morris, B.: Quart. J. Exper. Physiol. 43, 65 (1958)
- 65) Bragdon, J.H.: Arch. Biochem. 75, 528 (1958)
- 66) Bragdon, J.H. and Gordon jr., R.S.:
J. Clin. Invest. 37, 574 (1958)
- 67) Robinson, D.S., Jeffries, G.H. and French, J.E.:
Quart. J. Exper. Physiol. 39, 165 (1954)
- 68) Fredrickson, D.S., Mc Colloster, D.L. and Ono, K.:
zitiert nach 38
- 69) Bragdon, J.H. and Havel, R.J.:
Am. J. Physiol. 177, 128 (1954)
- 70) Morris, B.: In "Blood Lipids and the Clearingfactor" (Third
Internat. Conf. on Biochemical Problems of Lipids,
July 1956) Brussels: Koninkl. Vlaam. Acad.,
Wetenschappen 1956, p. 311
- 71) Morris, B. and Courtice, F.C.:
Quart. J. Exper. Physiol. 40, 149 (1955)
- 72) Morris, B. and Courtice, F.C.:
Quart. J. Exper. Physiol. 41, 341 (1956)
- 73) Fawcett, D.W.: J. Natl. Cancer Inst. 15, 1475 (1955)
- 74) Renkin, E.M.: Am. J. Physiol. 168, 538 (1952)
- 75) Mc Candless, E.L. and Zilversmit, D.B.:
Fed. Proc. 16, 85 (1957)
- 76) Havel, R.J. and Clark, J.C.:
Clin. Res. 6, 264 (1958)
- 77) Rodbell, M., Fredrickson, D.S. and Ono, K.:
zitiert nach 38
- 78) Laurell, S.: Acta physiol. scand. 46, 97 (1959)

- 79) Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten, zweite völlig neu bearbeitete Auflage 1957
Verlag G. Thieme, Stuttgart, p. 29, Tab. 7
- 80) Seitz, W. und Zöllner, N.:
Medizinische 26, 955 (1955)
- 81) Kraupp, O.:
Wien. Klin. Wschr. 68, 937 (1956)
- 82) Sage, R.H. and Tudor, R.W.:
Brit. Med. J. I, 1160 (1958)
- 83) Deuel, H.J. jr.:
The Lipids 3 Vols. (Interscience Publishers
New York 1951 - 1957)

Tabelle 1.

Gesamtgewicht und Organgewicht der Versuchstiere (g)

	Versuch I.		Versuch II.		Versuch III.		Versuch IV.		Versuch V.	
	Heparin-T	Kontroll-T	Heparin-T	Kontroll-T	Heparin-T	Kontroll-T	Heparin-T	Kontroll-T	Heparin-T	Kontroll-T
Ges. Gewicht	201,7	189,2	227,0	215,0	202,25	214,25	226,0	238,0	201,5	205,0
Leber	9,05	8,7	8,5	9,4	7,5	8,7	6,2	8,3	7,8	8,4
Lunge	1,0	1,15	1,19	1,1	1,2	1,2	1,4	1,05	1,2	1,25
Milz	0,45	0,48	—	—	0,8	0,8	0,6	0,75	0,7	0,7
Herz	—	—	—	—	0,7	0,6	0,6	0,75	0,6	0,7
Muskel	1,085	1,03	—	—	1,4	1,25	1,0	1,3	1,15	1,1
Serum	4	4	—	—	6	6	6	6	3	3
BaCO ₃ pro Std	1,4280	1,3527	—	—	1,5056	1,2282	1,6218	1,6154	1,6024	1,3026

Tabelle 2.

Aktivität der Gesamtlipide, angegeben in $\text{Jmp. pro Min.} \times 10^{-2}$.

	Versuch I.		Versuch II.		Versuch III.		Versuch IV.		Versuch V.		
	Heparin-T	Kontroll-T	Heparin-T	Kontroll-T	Heparin-T	Kontroll-T	Heparin-T	Kontroll-T	Heparin-T	Kontroll-T	
Leber	a	1320	2004	1208	2274	1404	1636	1290	1431	1838	2213
	b	146	230	142	242	187	188	208	172	236	263
Lunge	a	528	1111	425	743	396	2372	377	422	500	1362
	b	528	966	357	675	330	1976	269	402	417	1089
Milz	a	129	458	—	—	435	270	161	556	539	501
	b	287	953	—	—	544	337	268	741	770	715
Herz	a	0	0	—	—	25	25	19	14	33	41
	b	0	0	—	—	35	41	31	19	55	59
Muskel	a	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	b	14	0	—	—	0	0	1	0	16	15
Serum	a	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	b	6	29	—	—	5	2	4	15	10	31
ausgeatm. CO ₂		715	338	—	—	347	47	350	162	469	166

a = Aktivität pro Gesamltorgan.

b = Aktivität pro Gramm Organ.

— = nicht untersucht.

0 = nicht meßbar.

Aktivität der Phosphorlipide und „Restlipide“, angegeben in $\text{Jmp. pro Min.} \times 10^{-2}$

		Versuch III.				Versuch IV.				Versuch V.			
		Phosphorlipide		Restlipide		Phosphorlipide		Restlipide		Phosphorlipide		Restlipide	
		Heparin-T	Kontroll-T	Heparin-T	Kontroll-T	Heparin-T	Kontroll-T	Heparin-T	Kontroll-T	Heparin-T	Kontroll-T	Heparin-T	Kontroll-T
Leber	a	385	159	924	1372	393	262	728	1104	445	392	1823	2190
	b	51	18	123	158	63	32	117	133	57	47	234	261
Lunge	a	41	65	394	1854	40	25	359	440	11	39	459	1380
	b	34	55	329	1545	29	24	256	419	9	31	382	1102
Milz	a	19	5	382	244	24	27	152	516	15	14	481	470
	b	24	7	478	305	39	35	253	687	21	20	687	672
Herz	a	0	0	23	26	2	2	19	22	3	2	30	43
	b	0	0	33	43	3	2	33	29	5	2	51	61
Muskel	a	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	b	0	0	0	0	1	0	5	4	2	3	11	11
Serum		0	0	4	2	0	0	4	15	0	0	8	23

a = Aktivität pro Gesamtorgan.

b = Aktivität pro Gramm Organ.

— = nicht untersucht.

0 = nicht meßbar.

Tabelle 4.
Aktivität der Phosphorlipoide in Prozent der
Gesamtlipoidaktivität.

	Versuch III.		Versuch IV.		Versuch V.	
	Heparin-T	Kontroll-T	Heparin-T	Kontroll-T	Heparin-T	Kontroll-T
Leber	29	10	35	19	20	15
Lunge	9	4	10	5	2	3
Milz	5	2	14	5	3	3
Herz	—	—	9	6	10	4
Muskel	—	—	24	13	21	24

Tabelle 5

Mittlere Zusammensetzung von Sojabohnenöl (nach DEUEL (83), ergänzt) und der von uns verwendeten Triglyceridemulsion.

	Sojabohnenöl	Unsere Emulsion
a) Fettsäuren, in Gewichtsprozenten der Gesamtfettsäuren	6,8	5,0
Palmitin- (C ₁₆)	4,4	-
Stearin- (C ₁₈)	0,7	-
Arachin- (C ₂₀)	33,7	95,0
Öl- (C ₁₈ -en)	52,0	-
Linol- (C ₁₈ -dien)	2,3	-
Linolen- (C ₁₈ -trien)	1,5 - 3	-
b) Phosphatide, in Gewichtsprozenten des Öls	+	-
c) Sitosterin	+	-
Stigmasterin		

LEBENS LAUF

Am 29. Oktober 1930 wurde ich, Helmut Friedrich Hans Drescher, in Nürnberg als Sohn des Kaufmanns Julius Andreas Drescher und seiner Ehefrau Maria Madlon, geb. Mattick, geboren.

Vom Frühjahr 1937 bis 1942 besuchte ich die Volksschule in Unterfarnbach. Im Schuljahr 1942/43 ging ich in Fürth/Bay. zur Schule. Im Herbst 1943 trat ich in das humanistische Gymnasium Fürth/Bay. ein. Am 17. Juli 1951 verliess ich diese Schule nach bestandener Reifeprüfung.

Im Sommersemester 1952 immatrikulierte ich mich an der Universität Erlangen in den Fächern jur. et rer. pol.. Nach zwei Semestern wechselte ich im Sommer 1953 von der Universität Erlangen an die Universität München über. Zugleich mit dem Hochschulwechsel verliess ich die philosophische Fakultät und schrieb mich an der medizinischen Fakultät ein. Seitdem studierte ich ohne Unterbrechung an der Universität München. Im Sommersemester 1955 legte ich die ärztliche Vorprüfung ab, und im Dezember 1958 bestand ich die ärztliche Prüfung.

Vom 1. Januar 1959 bis zum 31. März 1959 war ich als Medizinalassistent an der Inneren Abteilung des Krankenhauses für kirchliche Diakonie Otto-brunn beschäftigt. Seit dem 1. April 1959 bin ich in der Stellung eines Medizinalassistenten an der Medizinischen Poliklinik der Universität München tätig.

